

Emmi Värri

PRIMAARIN ALDOSTERONISMIN JA ESSENTIELLIN HYPERTENSION HEMODYNAAMISET EROAVAISUUDET

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Lokakuu 2019

TIIVISTELMÄ

Emmi Värri: Primaarin aldosteronismien ja essentiellin hypertension väliset eroavaisuudet

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Tampereen yliopisto

Lääketieteen tutkinto-ohjelma

Lokakuu 2019

Primaarinen aldosteronismi (PA) on sekundäärisen hypertension muoto, jossa lisämunuaiset tuottavat aldosteronia itsenäisesti säätelytekijöistä riippumatta. Tyypillisimmin se johtuu lisämunuaisen toispuolisesta adenoomasta tai molemminpuolisesta hyperplasiasta. Aldosteronin vaikutuksista parhaiten tunnetaan munuaisten välityksellä tapahtuva verenpaineen nousu mineralokortikoidireseptorin aktivoitumisen kautta. Munuaisten lisäksi esimerkiksi sydämessä ja verisuonissa on aldosteronireseptoreja ja on epäilty, että näissä elimissä aldosteronivaikutus aiheuttaisi lisääntynyttä fibrotisoitumista, mikä voi johtaa esimerkiksi valtimoiden jäykistymiseen ja sydämen massan kasvuun.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää minkälaisia vaikutuksia PA:lla on lepoheodynamiikkaan ja voisiko löydöksistä olla apua seulonnan kohdentamisessa.

Hemodynaamiikan mittaamisessa käytettiin pulssiaaltoanalyysia (SphygmoCor®) ja impedanssikardiografiaa (CircMon®). Vertailuryhmissä oli 93 PA-potilasta, 95 essentiellää hypertensiota (EH) sairastavaa potilasta sekä 95 normotensiivistä kontrollia. Verenpaineryhmät oli vakioitu iän, sukupuolen sekä beetasalpaajien käytön suhteen.

Hemodynaamiikan mittauksissa PA-potilailla oli EH-potilaita korkeampi systolinen verenpaine, radialis-tason pulssipaine ja etenevän aallon amplitudi. Solunulkoisessa nestetasapainossa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero siten, että PA-potilailla solunulkoista nestettä oli enemmän kuin muilla, kun taas EH-ryhmän ja normotensiivisten henkilöiden välillä eroa ei havaittu. Eroja ei myöskään havaittu useimmissa mitatuista suureista, mukaan lukien valtimojäykkyyttä mittaavat suureet. Tuloksien perusteella voidaan epäillä PA:n korkeamman verenpaineen johtuvan enemmän suuremmasta nestetäytöstä kuin esimerkiksi valtimoiden jäykistymisestä. Jatkotutkimuksissa tulisi selvittää voiko bioimpedanssin avulla tapahtuvan solunulkoisen nestetasapainon mittaamisella parantaa PA:n seulonnan tuloksia.

Avainsanat: Verenkiertoelimistö, lisämunuainen, pulssiaalto

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkistettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla.

SISÄLLYS

| | |
|--|-----------|
| 1. JOHDANTO | 4 |
| ALDOSTERONI..... | 4 |
| ALDOSTERONIN VAIKUTUKSET..... | 5 |
| PRIMAARINEN ALDOSTERONISMI..... | 5 |
| DIAGNOSTIIKKA..... | 6 |
| HOITO..... | 7 |
| PRIMAARINEN ALDOSTERONISMI JA HEMODYNAMIIKKA..... | 7 |
| VERENPAINEN..... | 8 |
| VALTIMOIDEN JÄYKKYYS JA PULSSIAALLON ETENEMISNOPEUS..... | 8 |
| VASEMMAN KAMMION HYPERTROFIA..... | 9 |
| TUTKIMUKSEN TAVOITTEET..... | 10 |
| 2. AINEISTO JA MENETELMÄT | 11 |
| TUTKIMUSAINESISTO..... | 11 |
| HEMODYNAMIIKAN MITTAUKSET..... | 12 |
| TILASTOLLISET MENETELMÄT..... | 13 |
| 3. TULOKSET | 14 |
| TUTKIMUSAINESISTON OMINAISUUDET..... | 14 |
| HEMODYNAMIIKAN MITTAUSTULOKSET..... | 14 |
| 4. POHDINTA | 21 |
| LÄHTEET | 24 |

1. JOHDANTO

1.1 Aldosteroni

Aldosteroni on mineralokortikoidi-hormoni, jota syntetisoidaan pääasiallisesti lisämunuaisen kuorikerroksen uloimmassa kerroksessa, zona glomerulosassa. Lähtöaineena toimii kolesteroli, josta syntetisoidaan aldosteronin lisäksi muut steroidihormonit kuten kortisoli ja progesteroni. Samankaltaisen konformaation takia eri steroidihormonit pystyvät vaihtelevissa määrin sitoutumaan myös toistensa reseptoreihin. (1,2).

Aldosteronin synteesiä ja vapautumista säätelevät useat eri tekijät, joista tärkeimpiä ovat angiotensiini II, solunulkoinen kalium-pitoisuus sekä adrenokortikotropiini (ACTH). Reniini-angiotensiini-aldosteroni -järjestelmä (RAA-järjestelmä) stimuloi aldosteronin eritystä angiotensiini II:n välityksellä. RAA-järjestelmä reagoi plasmavolyymien vähenemiseen sekä primaarivirtsan NaCl-konsentraation pienenemiseen, jolloin nefronin jukstaglomerulaarisolut vapauttavat reniiniä. Reniini muuttaa angiotensinogeenin angiotensiini I:ksi, joka puolestaan muutetaan aktiiviseksi angiotensiini II:ksi ACE-entsyymien katalysoimana. Angiotensiini II:lla itsellään on verenpainetta nostavia vaikutuksia, jotka välittyvät muun muassa natriumin ja veden retention, ääreisvastuksen nousun ja antidiureettisen hormonin erittymisen kautta. Näiden suorien vaikutusten lisäksi angiotensiini II stimuloi aldosteronin eritystä lisämunuaisista. (1,2).

Toinen tärkeä aldosteronin vapautumisen säätelijä on solunulkoinen kaliumkonsentraatio, jonka kasvaessa myös aldosteronisynteesi lisääntyy. Aldosteronin erityksen tärkeä tarkoitus on ylläpitää elimistön kaliumtasapainoa, joten aldosteronierityksen vaste angiotensiini II:lle määräytyy kaliumkonsentraation perusteella. Aivolisäkkeen etulohkon erittämän ACTH:n pääasiallinen vaikutus on glukokortikoidisynteesin lisääntyminen, mutta sillä on pienemmässä määrin vaikutusta myös mineralokortikoidisynteesiin ACTH:lle tyypillistä vuorokausirytmää noudattaen. (1,2).

1.1.1 Aldosteronin vaikutukset

Aldosteronin klassiset vaikutukset liittyvät natriumin ja veden retentioon ja kohdistuvat pääasiassa munuaisiin. Munuaisten kokoojaputkien epiteelisoluissa on mineralokortikoidireseptoreja, joihin sitouduttuaan aldosteroni saa aikaan basolateraalisen solukalvon NaK-ATPaasien sekä apikaalisen kalvon Na- ja K-kanavien lisääntyneen synteessin ja aktivoitumisen. Tämä johtaa natriumin ja veden retentioon alkuvirtsasta sekä kaliumin ja vetyionin lisääntyneeseen eritykseen. Vaikutuksilla on suora plasmatilavuutta ja verenpainetta nostava vaikutus. Samalla reniinineritys vähenee negatiivisen palautevaikutuksen takia, mikä tasapainottaa verenpainevaikutuksia. (1,2).

Munuaisten epiteelisolujen lisäksi mineralokortikoidireseptoreja on löydetty esimerkiksi sydäimestä, verensuonista sekä keskushermostosta. Verenkiertoelimistössä mineralokortikoidireseptorien välittämänä aldosteroni lisää vastetta katekoliamiineille ja angiotensiini II:lle ja heikentää vastetta asetyylikoliinille sekä estää vasodilatoivan typpioksidin synteesiä ja lisää kollageeni I:n synteesiä. Verenkiertoelimistössä kaikki edelliset vaikutukset lisäävät ääreisverenkierron vastusta ja johtavat verenpaineen nousuun. Sydämessä vaikutus näkyy esimerkiksi sydänlihaksen sidekudoksen lisääntymisenä ja massan kasvuna. (1,2).

1.2 Primaarinen aldosteronismi

Primaarinen aldosteronismi (PA) on tauti, jossa aldosteronin tuotanto lisämunuaisissa on lisääntynyt, eikä se reagoi sitä normaalisti hillitseviin tekijöihin kuten angiotensiini II:n tai plasman kaliumin pitoisuuden vähenemiseen. PA on yleisin sekundäärinen hypertension aiheuttaja, ja sen esiintyvyys on viime vuosina ollut kasvamaan päin johtuen lisääntyneestä tietoisuudesta ja parantuneesta diagnostiikasta. (3). Sitä pidetään edelleen alidiagnosoituna tautina, ja eri tutkimuksissa havaittu esiintyvyys vaihtelee runsaasti diagnoosimenetelmän ja tutkimuspopulaation valinnasta riippuen (4). Tuoreessa meta-analyysissä prevalenssi vaihteli tutkimuksesta riippuen valikoimattomien verenpainepotilaiden keskuudessa välillä 4,6–16,6 % ja hoitoresistenttiä hypertensiota sairastavien keskuudessa välillä 17–23 % (5). PA liitetään erityisesti vaikeaan,

hoitoresistenttiin hypertensioon sekä erityisesti normaalipainoisella henkilöillä alle 40-vuotiaana alkaneeseen hypertensioon (6). PA voi johtua joko lisämunuaiskudoksen hyperplasiasta tai yksittäisestä adenoomasta. Taudin yleisimmät alatyypit ovat lisämunuaisien molemminpuolinen liikakasvu ja toisen lisämunuaisen aldosteronia tuottava hyvänlaatuinen kasvain eli adenooma. Adenooma voi esiintyä myös molemminpuolisena ja hyperplasiaa toispuoleisena, mutta hoidon ja ennusteen kannalta oleellisinta on aldosteronituotannon puoliero histologisesta alatyypistä riippumatta. Harvoin aiheuttajana saattaa olla lisämunuaisen karsinooma tai periytyvä hyperaldosteronismi, jolloin hoito ja ennuste poikkeavat adenoomasta ja hyperplasiasta.

1.2.1 Diagnostiikka

The Endocrine Society on vuonna 2016 päivittänyt suosituksensa PA:n seulontaa ja diagnostiikkaa koskien (6). Suosituksen mukaan PA:a tulisi tutkia verenpainepotilailta, jotka kuuluvat korkean prevalenssin ryhmiin. Tällaisia ryhmiä ovat vaikeata tai hoitoresistenttiä hypertensiota sairastavat, alle 40-vuotiaat verenpainepotilaat, potilaat, joilla on itsenäinen tai diureetin provosoima hypokalemia sekä potilaat, joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on primaarinen aldosteronismi tai kardiovaskulaarisairaus nuorella iällä. PA:a seulotaan mittaamalla seerumin aldosteronipitoisuuden ja reniinin aktiivisuuden tai pitoisuuden avulla laskettu aldosteroni-reniini-suhde (ARR), joka on PA-potilailla tavanomaista korkeampi aldosteronin liikatuoton ja tästä johtuvan reniinin erityksen supression takia. Diagnoosia vahvistaa huomattavan korkea seerumin aldosteronipitoisuus, matala plasman reniinipitoisuus sekä spontaani hypokalemia, jota esiintyy 9-37 %:lla PA-potilaista (7). Varmistava testi tehdään, jos ARR on positiivinen ja jos edellä mainittujen arvojen perusteella PA ei ole riittävän todennäköinen. Varmistavana testinä voidaan käyttää esimerkiksi vuorokausivirtsan aldosteronimääritystä samanaikaisen natriumin erityksen ollessa riittävän korkea (>200 mmol). Puolieron alustavassa määrittämisessä ja mahdollisten pahanlaatuisten karsinoomien poissulkemisessa käytetään tietokonetomografiaa. Mahdollista leikkausta suunniteltaessa puoliero varmistetaan lisämunuaisien laskimoiden katetrisaatiotutkimuksella (AVS), joka on ainoa luotettava tapa erottaa toispuoleinen aldosteronin liikaeritys molemminpuolisesta. (6).

1.2.2 Hoito

Taudin hoidon ja ennusteen kannalta on tärkeää selvittää, onko potilaalla tois- vai molemminpuolinen aldosteronin liikaeritys. Toispuolisessa muutoksessa poikkeava lisämunuainen voidaan poistaa, ja potilas voi elää normaalisti yhdellä lisämunuaisella. Adrenalektomia on parantava hoito, ja operaation jälkeen potilas pärjää parhaassa tapauksessa jopa ilman verenpainelääkitystä. Molemminpuolisessa lisämunuaismuutoksessa potilas ei hyödy leikkauksesta, sillä jäljelle on jätettävä yksi aldosteronia liikaa tuottava lisämunuainen. Bilateraalista aldosteronismia hoidetaan elinikäisellä verenpainelääkityksellä, joka pohjautuu muiden verenpainelääkkeiden ohella mineralokortikoidireseptorin salpaajiin eli spironolaktoniin ja harvemmin eplerononiin. (6)

1.3 PA ja hemodynamiikka

Primaarisella aldosteronismilla on osoitettu olevan sekä suoria että epäsuoria, verenpaineen kautta välittyviä vaikutuksia verenkiertoelimistön toimintaan. Kohonnut verenpaine itsessään aiheuttaa muutoksia verenkiertoelimistön toimintaan, mutta korkea verenpaine tuskin yksin riittää selittämään kaikkea primaarisen aldosteronismin patofysiologiaa. Näin voidaan päätellä useista tutkimuksista, jotka ovat löytäneet eroja primaarista aldosteronismia ja essentiellää verenpainetautiä sairastavien hemodynamiikassa. Aldosteronilla on siis myös itsenäisiä, korkean verenpaineen aiheuttamasta räsitukselta riippumattomia vaikutuksia sydämeen ja verisuoniin. Teoriaa tukee se, että hoitamalla PA:a adrenelektomiolla tai mineralokortikoidireseptorien salpaajilla kuten spironolaktonilla tai eplerenonilla, voidaan hidastaa aldosteroni-ylimäärän aiheuttamia verisuoni- ja sydänmuutoksia ja jopa korjata niitä. Plasman aldosteroni-pitoisuuden on havaittu korreloivan kardiovaskulaari-sairastavuuden kanssa, ja PA:a sairastavilla onkin havaittu esiintyvän EH-potilaita enemmän sydän- ja verisuonitauteihin liittyviä komplikaatioita, kuten rytmihäiriöitä, sydämen vajaatoimintaa, aivohalvauksia ja sydäninfarkteja (8,9). Hoitamalla PA:a alatyypistä riippuen joko adrenelektomiolla tai sopivalla mineralokortikoidisalpaaja-annoksella voidaan mahdollisesti vähentää PA-potilaiden ennenaikaista kuolleisuutta. (10).

1.3.1 Verenpaine

PA liitetään usein EH:ta vaikeampaan ja usein hoitoresistenttiin hypertensioon. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että sekä verenpaineen vuorokausirekisteröinnissä että vastaanotolla mitatut systoliset ja diastoliset verenpaine- arvot ovat PA-potilailla keskimäärin EH-potilaita korkeampia (11,12). Myös verenpaineen vuorokausivaihtelussa PA:n yhteydessä on havaittu muutoksia, mutta tulokset ovat ristiriitaisia. Normaalisti verenpaineessa esiintyy autonomisen hermoston vaikutuksesta vuorokausivaihtelua siten, että verenpaine on matalampi unen aikana sympatikotonian vähentyessä. Vähentynyttä verenpaineen vuorokausivaihtelua esiintyy jonkin verran sekä essentiellää että sekundääristä verenpainetautiä sairastavilla, ja sen ajatellaan olevan sydän- ja verisuonikomplikaatioiden itsenäinen riskitekijä (13,14). Osassa tutkimuksista verenpaineen yöllinen lasku ei ole ollut vähäisempää PA:a sairastavilla EH-potilaisiin verrattuna (15,16). Toisaalta löytyy myös näyttöä, että sekä systolinen että diastolinen verenpaineen yöaikainen lasku on merkittävästi pienempi primaarisen aldosteronismien yhteydessä (12,17,18). Lisäksi on havaittu, että hoitamalla PA:a asianmukaisesti joko adrenelektomialla tai MR-salpaajilla voidaan sekä madaltaa vuorokaudenaikaista verenpainetta että lisätä verenpaineen unenaikaista laskua. (12,17).

1.3.2 Valtimoiden jäykkyys ja pulssiaallon etenemisnopeus

Valtimoiden jäykkyys lisääntyy fysiologisesti iän mukana, mutta useat tekijät voivat edesauttaa ja aikaistaa prosessia. Nuorella, terveellä ihmisellä valtimot ovat myötäviä, joten ne kykenevät vaimentamaan sydämestä lähtevän paineaallon siten, että kapillaareihin tullessa verenvirtaus on tasaista. Kun valtimot jäykistyvät ja niiden komplianssi heikentyy, vähenee pulssiaallon painevaikutuksen vaimentuminen valtimoissa. Tällöin pulsaatiot voivat ulottua sykähtelevinä kapillaareihin asti, mikä vaurioittaa ohutseinämäistä kapillaariverkostoa. (19).

Verisuonten jäykkyyttä voidaan mitata pulssiaallon etenemisnopeuden avulla. Suonet ovat sitä jäykemmät, mitä nopeammin pulssiaalto sydämestä etenee. (20). Koholla oleva verenpaine jouduttaa valtimoiden jäykistymistä, mutta primaarista aldosteronismia sairastavilla on osassa tutkimuksista todettu olevan lisääntynyttä valtimoiden jäykkyyttä verenpaineesta riippumatta.

Tämä tukee teoriaa aldosteronin itsenäisestä vaikutuksesta verisuonen seinämän fibroosin kehittymiseen. On osoitettu, että sentraalinen ja mahdollisesti myös perifeerinen pulssiaallon etenemisnopeus on merkittävästi suurempi PA-potilailla sekä normotensiivisiin kontrolleihin että EH-potilaisiin verrattuna. (21-23). Lisäksi seerumin aldosteronipitoisuuden on havaittu korreloivan pulssiaallon etenemisnopeuden kanssa (22).

PA-potilaiden carotis-valtimoiden seinämissä nimenomaan intima-media paksuuden on havaittu olevan suurempi EH-potilaisiin verrattuna, mikä on seurausta lisääntyneestä valtimoiden vauriosta ja fibroosista (21). Verenkierroelimistön inflammaatio ja siihen kohdistuva oksidatiivinen stressi saattavat olla osasyynä sekä sydämen että valtimoiden fibroosin kehittymiseen ja niiden morfologisiin muutoksiin. PA:ssa useiden tulehdusmarkkerien on havaittu olevan koholla sekä EH-potilaisiin että normotensiivisiin verrattuna, ja niiden konsentraatio saattaa olla yhteydessä plasman aldosteroni-pitoisuuteen (24)(25). Toisaalta osassa tutkimuksista tulehdusmarkkerit ovat koholla molemmissa verenpainetaudin tyypeissä, mikä saattaa viitata mekaanisen stressin aiheuttamaan tulehdusmarkkerien vapautumiseen verisuonten seinämistä.

Valtimoiden jäykkyys ja heikentynyt komplianssi vaikuttavat myös barorefleksi-funktioon, joka saattaa olla heikentynyt primaarista aldosteronismia sairastavilla (26). Fysiologisesti pulssiaallossa tapahtuu takaisinheijastumista siirryttäessä isommista valtimoista pienempiin ja etenkin systolisen paineaallon saavuttaessa vastussuonten tason. Jäykissä valtimoissa heijastuminen on voimakkaampaa ja tapahtuu nopeammin suuremmasta etenemisnopeudesta johtuen, mikä näkyy suurempana augmentaatiopaineena aorttatasolla. PA-potilailta onkin havaittu suurempi augmentaatioindeksi (augmentaatiopaine/pulssipaine) ainakin terveisiin kontrolleihin ja mahdollisesti muihin verenpainepotilaisiin verrattuna (21).

1.3.3 Vasemman kammion hypertrofia

Munuaisten lisäksi muun muassa sydämessä ja verisuonissa tiedetään olevan mineralokortikoidireseptoreja, ja niissä ajatellaan toimivan ikään kuin oma RAA-järjestelmänsä. Useassa tutkimuksessa aldosteronin liikatuotannolla on osoitettu olevan haitallisia vaikutuksia sydänlihaksen, etenkin vasemman kammion seinämän rakenteeseen, mikä johtaa ennen pitkää sydämen heikentyneeseen toimintaan. Vasemman kammion hypertrofian on havaittu olevan PA-potilailla EH-potilaita vaikea-asteisempaa (27,28), mikä saattaa edetessään johtaa sydämen

diastoliseen vajaatoimintaan eli kammion heikkoon täyttymiseen diastolen aikana. PA:a ja EH:ta vertailevissa tutkimuksissa ryhmien verenpainetasot ovat olleet samoja, joten erot sydänlihaksessa eivät selity yksinomaan kohonneella verenpaineella ja ääreisvastuksella. Aldosteronin aiheuttamat sydänlihaksen muutokset ovat ainakin osittain palautuvia hoidettaessa PA:a asianmukaisesti joko mineralokortikoidireseptorin salpaajilla tai adrenelektomiolla. (29) Tämä vahvistaa entisestään käsitystä aldosteronin patofysiologisesta roolista sydänlihaskuutoksissa.

1.4 Tutkimuksen tavoitteet

PA on melko yleinen hypertension tyyppi, jonka taudinkuvan ajatellaan usein olevan essentiellää hypertensiota (EH) vakavampi. Diagnostiikka on usein suboptimaalista, sillä potilaat ohjautuvat huonosti seulottaviksi ja lisäksi tutkimustulosten tulkinta on hankalaa. Kuitenkin tauti olisi diagnosoitiin päästyä mahdollista hoitaa tehokkaasti tai jopa kokonaan parantaa. Tutkimustietoa PA:n hemodynamiikasta on melko vähän, ja tulokset ovat osin ristiriitaisia. Lisäksi useat tutkimuksista ovat potilasmäärältään varsin pieniä. Tämän tutkimuksen tavoitteena on perusteellisten kajoamattomien hemodynamiikan mittausten avulla selvittää mahdollisia eroja EH- ja PA-potilaiden välillä. Samalla voitaisiin mahdollisesti saada selville uusia keinoja, joilla voidaan ohjata PA:n seulontaa ja tehostaa diagnostiikkaa.

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Tutkimusaineisto

Tutkimusaineisto on osa laajempaa Dynamic-tutkimusta, joka on Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan hyväksymä (ETL-koodi aldosteronismipotilaille R07110M, muille tutkimusryhmille R06086M).

PA-tutkimushenkilöt valittiin suomalaisista potilaista, jotka lähetettiin lisämunuaislaskimoiden katetrisaatioon (AVS) Tampereen yliopistolliseen keskussairaalaan (TAYS) joulukuun 2011 ja kesäkuun 2016 välisenä aikana, ja jotka vapaaehtoisesti osallistuivat Dynamic-hemodynaamiikan tutkimukseen. Kaikki ulkopaikkakuntalaiset PA-potilaat olivat TAYS:aan tullessaan saaneet diagnoosin oman kuntansa perusterveydenhuollossa tai erikoissairaanhoidossa, Pirkanmaan alueen potilaat oli tutkittu TAYS:ssa.

Primaaridiagnostiikka oli tehty aldosteroni-reniini-suhteen (ARR) perusteella, ja varmistavana testinä oli suuressa osassa tapauksista käytetty vuorokausivirtsan aldosteronipitoisuutta (dU-aldo). Seerumin aldosteronipitoisuuden (S-aldo) määrittäminen tehtiin nestekromatografia-tandem-massaspektrometrian avulla. Reniinin määrittämisessä käytettiin suurimmalla osalla potilasta plasman reniinin radioimmunologista entsyymaattista aktiivisuutta (evaluoitu angiotensinogeenista syntyneen antiotensiini I:n pitoisuuden avulla), mutta määrittämismenetelmä hiljattain muututtua käytettiin myöhemmin diagnosoiduilla potilailla reniinipitoisuuden suoraa immunoluminometrista määrittäystä. Kaikilla potilailla mahdollinen mineralokortikoidisalpaaja-lääkitys oli tauotettu 6 viikkoa ennen diagnostisia testejä.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 93 PA-potilasta, jotka täyttivät määritetyt sisäänottokriteerit. Sisäänottokriteereinä käytettiin arvoa S-aldo > 280 pmol/l. Jos reniini oli määritetty reniinin radioimmunologisen entsyymaattisen aktiivisuuden perusteella, oli ARR:n raja-arvona 750. Jos reniini oli puolestaan määritetty suoralla immunoluminometrisella menetelmällä, oli ARR:n raja-arvo 30. Rajatapauksista, joilla toinen edellä mainituista jäi hieman viiterajan alapuolelle, hyväksyttiin mukaan potilaat, joilla oli sekä hypokalemiaa (P-K < 3,3 mmol/l) että lisääntynyt

aldosteronin virtsaaneritys (dU-aldo > 33 mmol/l). Vahvistetuille PA-potilaille tehtiin kaikille AVS-tutkimus sekä TT-kuvaus aldosteronin liikatuotannon mahdollisen puolieron määrittämiseksi. Lopullisen hoitopäätöksen perustana käytettiin AVS:ta, jossa merkittävänä puolierona pidettiin kortisolikorjattua aldosteronin nelinkertaista eritystä toisesta lisämunuaisesta. (6). AVS:ssa 34 potilaalta löydettiin bilateraalin ja 45:ltä unilateraalinen aldosteronin liikatuotto. Yhteensä 14 potilaalla AVS epäonnistui eikä mahdollista puolieroaa saatu vahvistettua. Unilateraaliset tapaukset hoidettiin adrenektomialla potilaan siihen suostuessa ja bilateraaliset sekä ne, joilla AVS-tutkimus epäonnistui, mineralokortikoidilääkityksellä.

Tutkimuksen kontrolliryhmät koottiin Dynamic-tutkimukseen osallistuneista vapaaehtoisista. EH-ryhmään valittiin 95 essentiellää hypertensiota sairastavaa ja normotensiivisten ryhmään valittiin 95 normotensiivistä vertailuhenkilöä. Kontrolliryhmät koottiin valitsemalla henkilöitä, jotka ovat PA-potilaiden kanssa sukupuolen, iän, painoindeksin (BMI) ja beetasalpausstatuksen suhteen mahdollisimman identtisiä.

2.2 Hemodynamiikan mittaukset

Kaikille tutkittaville, mukaan lukien PA-potilaat, tehtiin perusteellinen lääkärintarkastus sekä laajalti laboratoriokokeita verinäytteineen ja vuorokausivirtsankeräyksineen. Lisäksi kaikille tutkimukseen osallistuneille tehtiin mittaus, jossa hemodynamiikan muuttujia mitattiin jatkuvasti viiden minuutin ajan potilaan ollessa makuulla tutkimuspöydällä rauhallisessa ympäristössä. Ennen tutkimusta potilaita oli kehoitettu välttämään kofeiinipitoisia juomia ja tupakkatuotteita ≥ 4 tunnin ajan, sekä alkoholia ja raskasta liikuntaa ≥ 24 tunnin ajan. SphygmoCor PWMx-laitteella mitattiin perifeerisen valtimon pulssiaallon muotoa, jonka avulla laskettiin matemaattisesti aorttatason pulssiaalto. Pulssiaallosta pystytään lukemaan eri hemodynamiikan suureita, joista tässä tutkimuksessa käytettiin systolista, diastolista ja pulssipainetta sekä aorta- että radialis-tasolta mitattuna, sydäimestä etenevän aallon amplitudia (FWA), pulssiaallon amplitudia, augmentaatioindeksiä (AIx), sykekorjattua augmentaatioindeksiä (AIx@75), pulssiaallon etenemisnopeutta (PWV), arterioiden kokonaiskomplianssia ja aortan impedanssia. CircMon-laitteella (Wholebody impedance cardiography) mitattiin koko kehon impedanssia, jonka perusteella laskettiin eri hemodynamiikan muuttujia, kuten cardiac index (CI), left cardiac work

index (LCWI), systemic vascular resistance index (SVRI) ja solunulkoisen nestetilavuus (extracellular water volume (ECW) ja balanssi kontrolliryhmään verrattuna).

2.3 Tilastolliset menetelmät

Tulosten analysoinnissa käytettiin SPSS-ohjelmaa (IBM SPSS, Armonk, New Jersey, USA). Eroja tutkimusryhmien demografisten tulosten ja laboratorioarvojen välillä vertailtiin varianssianalyysillä (analysis of variance, ANOVA). Hemodynamiikan tuloksia 5 minuutin rekisteröinnin aikana vertailtiin käyttämällä toistettujen havaintojen varianssianalyysia (ANOVA for repeated measurements, ANOVA-RM). Kaikissa kolmen ryhmän välisissä post-hoc vertailuissa sovellettiin Bonferronin korjausta. Tuloksia $P < 0.05$ pidettiin tilastollisesti merkitsevinä.

3. TULOKSET

3.1 Tutkimusaineiston ominaisuudet

Tutkimusaineiston ominaisuudet ja ryhmien väliset erot on esitelty Taulukossa 1. Vertailtavat ryhmät oli pyritty kaltaistamaan sukupuolen, iän, painoindeksin (BMI) sekä beetasalpaajalääkityksen käytön suhteen. Näitä pidettiin tulosten tulkinnan kannalta merkittävimpinä sekoittavina tekijöinä. BMI:ssä oli tilastollisesti merkittävä ero siten, että normotensiivisten lääkitsemättömien koehenkilöiden BMI oli muita alhaisempi. Vastaava ero näkyi myös vyötärön ympärysmittassa. Tupakointitilatuksen ja alkoholin käytön suhteen ryhmät eivät eronneet toisistaan.

Sekä verenpainetaudin että verenpainelääkityksen kesto oli pidempi PA-ryhmällä kuin EH ryhmällä. Lääkärin vastaanotolla mitattu verenpaine oli odotusten mukaisesti normotensiivisillä huomattavasti matalampi kuin molemmilla hypertensioryhmillä. Sen sijaan PA ja EH ryhmät eivät vastaanottopaineiden suhteen eronneet toisistaan. Cornellin volttitulo, joka kertoo vasemman kammion seinämien paksuudesta, oli suurempi PA-ryhmällä verrattuna sekä normotensiivisiin kontrolleihin että EH potilaisiin viitaten suurempaan sydämen vasemman kammion massaan.

Laboratoriokokeista plasman kaliumpitoisuudet olivat PA-ryhmällä merkitsevästi muita ryhmiä matalammat ja natriumpitoisuudet muita ryhmiä korkeammat. Triglyseridi-arvo oli EH-ryhmällä muita ryhmiä suurempi, HDL oli PA-ryhmällä normotensiivisiä matalampi ja LDL oli EH-ryhmällä PA-ryhmää korkeampi. Paastoglukoosi oli normotensiivisillä muita ryhmiä matalampi ja insuliiniherkkyydestä kertova QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) korkeampi. Myös estimoitu glomerulusfiltraatio (GFR) oli normotensiivisillä muita ryhmiä korkeampi.

3.2 Hemodynamiikan mittaustulokset

Kuvassa 1 on esitelty viiden minuutin aikana kajoamattomasti mitatut lepoverenpaineen tulokset. Systolinen ja diastolinen paine olivat sekä aortta- että radialis-tasolta mitattuna molemmilla

verenpaineryhmillä kontrolliryhmää korkeampia. PA ryhmällä systolinen paine oli EH-ryhmää korkeampi, mutta diastolisessa eroa ei havaittu.

Pulssipaineessa tilastollisesti merkittävä ero kaikkien ryhmien välillä havaittiin radialis-tasolta (kuva 2A), mutta ei aorttatasolta mitattuna (kuva 2B). Vasemmasta kammioista etenevän aallon amplitudi oli suurin PA-ryhmällä ja pienin normotensiivisellä ryhmällä, tilastollisesti merkitsevät erot havaittiin kaikkien ryhmien välillä (kuva 2C). Pulssipaineen amplifikaatiossa (kuva 2D) ja augmentaatioindeksissä ei havaittu merkitseviä eroja minkään ryhmän välillä (kuvat 2E ja 2F).

Sydämen syketaso (kuva 3A) ja minuuttitilavuusindeksi (kuva 3B) eivät eronneet tutkimusryhmien välillä. Vasemman kammion työ (left cardiac work index, LCWI, kuva 3C) ja ääreisverenkierron vastus (systemic vascular resistance index, SVRI, kuva 3D) arvot olivat molemmilla verenpaineryhmillä kontrolleja korkeammat, mutta PA ja EH ryhmien välillä merkitseviä eroja ei havaittu. Solunulkoisen nesteen tilavuus oli PA-ryhmällä normotensiivisiä korkeampi, mutta ei EH-ryhmään nähden ei ollut tilastollisesti merkitsevä (kuva 3E). Sen sijaan suhteutettu solunulkoisen nestetasapaino oli PA-ryhmällä sekä normotensiivistä että EH-ryhmää merkitsevästi korkeampi (kuva 3F).

Pulssiaallon etenemisnopeudessa suurten suonten alueella (kuva 4A), verisuonten kokonaismyötävyydessä (kuva 4B) ja aortan virtausvastuksessa (kuva 4C) merkitseviä eroja verenpaineryhmien välillä ei havaittu, mutta molemmat hypertensiiviset ryhmät olivat hemodynaamisesti normotensiivisiä epäedullisempia myös näillä muuttujilla evaluoituna.

Taulukko 1. Tutkimuksen kolmen ryhmän demografiset tiedot ja laboratorioarvot.

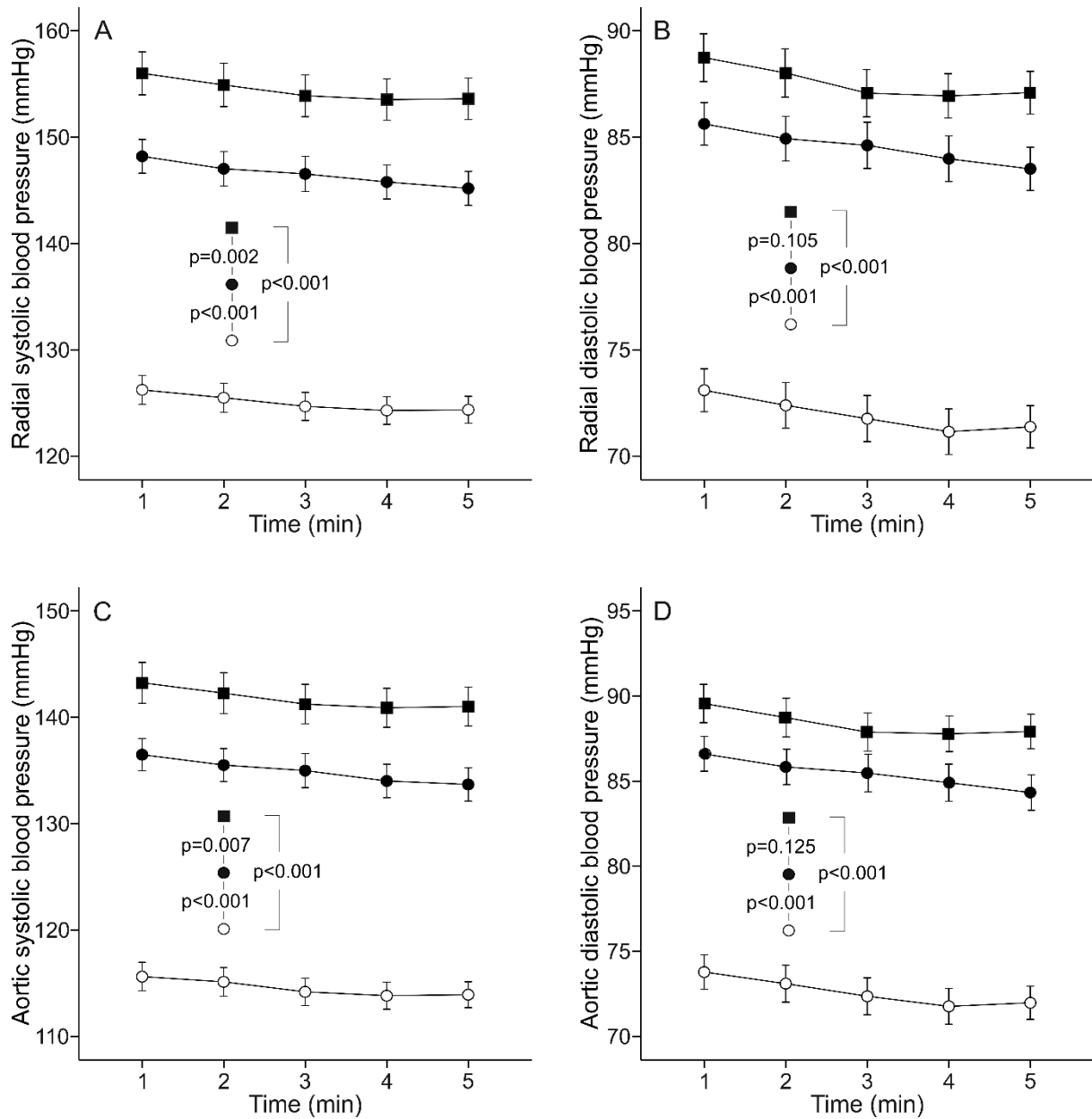
| | Normotensive (n = 95) | EH (n = 95) | PA (n = 93) |
|---|-----------------------|------------------|------------------|
| Age (years) | 53 ± 1 | 54 ± 1 | 54 ± 1 |
| Sex (male/female) | 63/32 | 62/33 | 61/32 |
| BMI | 28 ± 0 | 30 ± 1* | 30 ± 1* |
| Waist circumference (cm) | 98 ± 1 | 104 ± 2* | 104 ± 2* |
| Smoking (never/present or previous) | 51/44 | 46/49 | 48/45 |
| Alcohol consumption. doses/week (≤3/>3) | 54/37 | 49/45 | 54/38 |
| Duration of hypertension (years) | 0 ± 0 | 11 ± 1* | 15 ± 1*† |
| Duration of antihypertensive medication (years) | 0 ± 0 | 9 ± 1* | 13 ± 1*† |
| Beta blocker medication (no/yes) | 95/0 | 55/40 | 47/43 |
| Office systolic BP (mmHg) | 136 ± 2 | 154 ± 2* | 155 ± 2* |
| Office diastolic BP (mmHg) | 87 ± 1 | 96 ± 1* | 93 ± 1* |
| Cornell voltage product | 1620 ± 56 | 1859 ± 76 | 2202 ± 95*† |
| Fasting plasma | | | |
| Potassium (mmol/l) | 3.78 ± 0.02 | 3.73 ± 0.03 | 3.44 ± 0.04*† |
| Sodium (mmol/l) | 140.8 ± 0.2 | 140.4 ± 0.2 | 142.7 ± 0.2*† |
| Triglycerides (mmol/l) | 1.17 ± 0.06 | 1.69 ± 0.10*‡ | 1.39 ± 0.09 |
| HDL (mmol/l) | 1.53 ± 0.04 | 1.40 ± 0.04 | 1.37 ± 0.05* |
| LDL (mmol/l) | 3.2 ± 0.1 | 3.3 ± 0.1† | 3.0 ± 0.1 |
| Glucose (mmol/l) | 5.6 ± 0.1 | 6.3 ± 0.2* | 6.5 ± 0.2* |
| QUICKI | 0.3535 ± 0.0052 | 0.3298 ± 0.0035* | 0.3203 ± 0.0041* |
| eGFR (ml/min/1.72 m ²) | 92.94 ± 1.92 | 84.34 ± 1.83* | 81.77 ± 2.24* |

*p < 0.05 compared with the normotensive group, †p < 0.05 compared with the EH group,

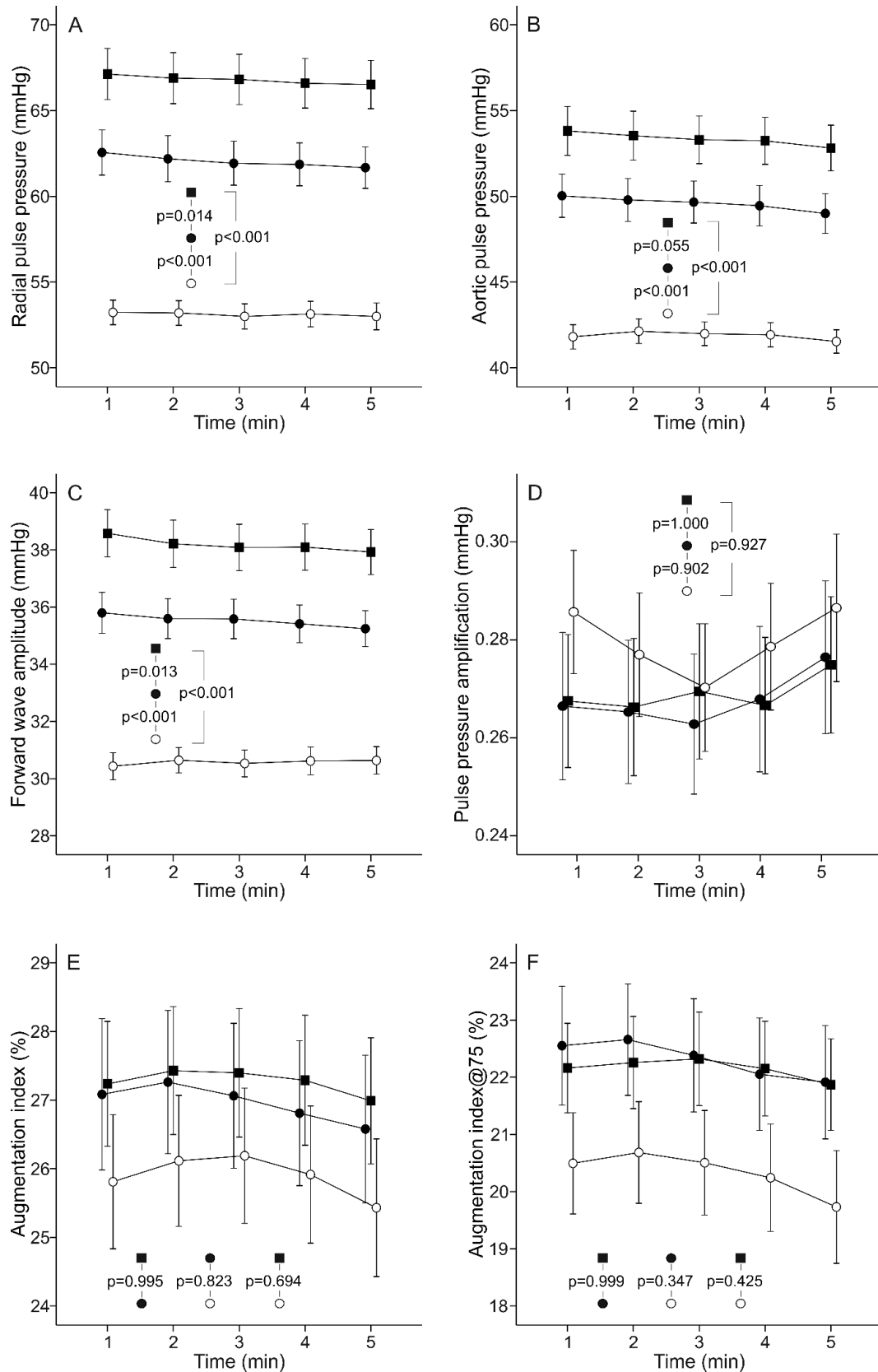
‡p < 0.05 compared with the PA group; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index (30);

eGFR, estimated glomerular filtration rate using the cystatin C-based CKD-EPI formula (31).

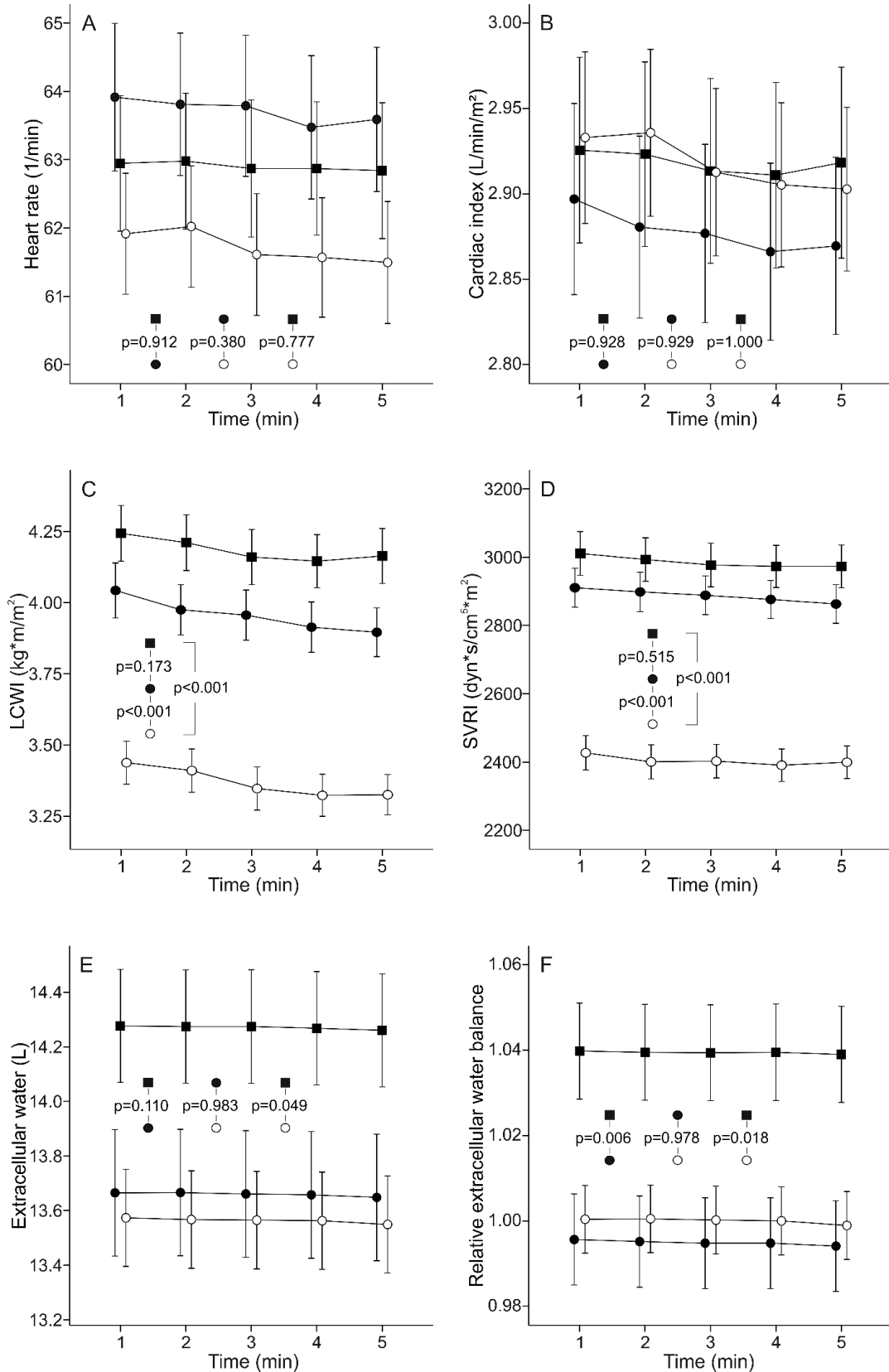
Kuva 1. Perifeerinen (A,B) ja sentraalinen (C,D) verenpaine tutkimusryhmissä ;○=normotensiivinen lääkitsemätön kontrolli, ●=essentielli hypertensio, ■=primaari aldosteronismi.



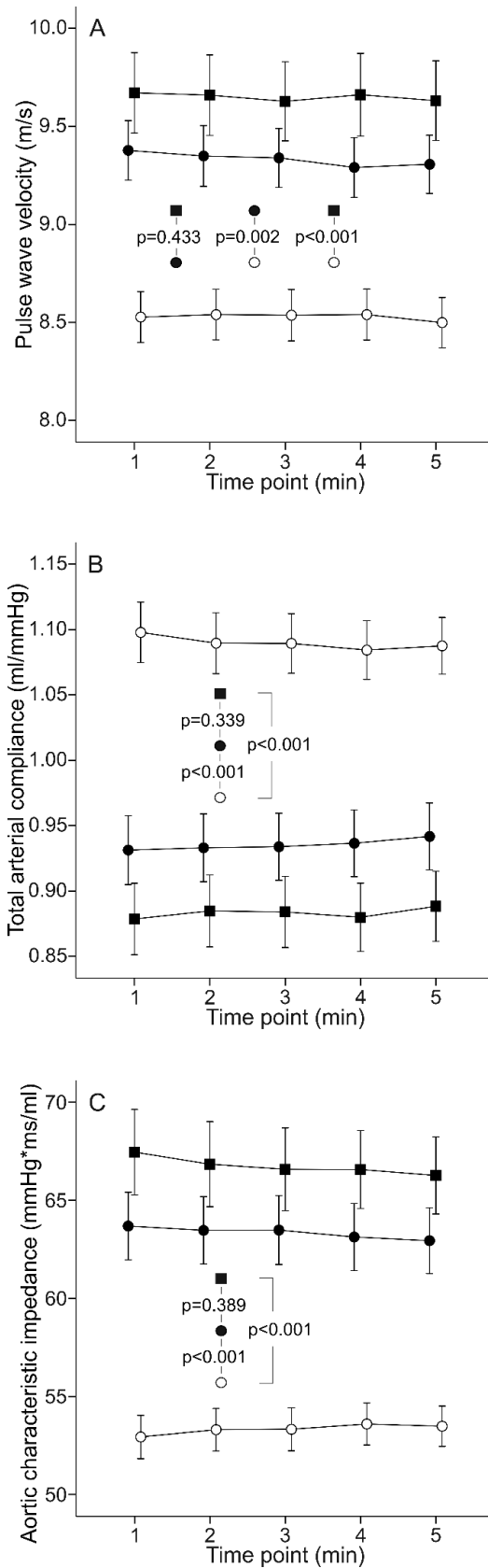
Kuva 2. Perifeerinen (A) ja sentraalinen pulssipaine (B), sydämen vasemmasta kammiosta eteenpäin työntyvän aallon amplitudi (C), pulssipaineen amplifikaatio (D), takaisin heijastuvan paineaallon osuus pulssipaineesta eli augmentaatioindeksi (E), ja syketasoon 75/min suhteutettu augmentaatioindeksi (F) tutkimusryhmissä; ○=normotensiivinen lääkitsemätön kontrolli, ●=essentielli hypertensio, ■=primaari aldosteronismi.



Kuva 3. Syketaso (A); kehon pinta-alaan suhteutetut hemodynaamiset muuttujat sydämen minuuttitilavuus (B), sydämen vasemman kammion työindeksi (C), äärisverenkierron vastus (D); solunulkoisen nestetilavuus (E) ja normotensiiviseen kontrolliryhmään suhteutettu solunulkoisen nestetilavuus (F) tutkimusryhmissä; ○=normotensiivinen lääkitsemätön kontrolli, ●=essentielli hypertensio, ■=primaari aldosteronismi.



Kuva 4. Aortan ja polvitaipteen välinen pulssiaallon etenemisnopeus (A), valtimopuuston kokonaiskomplianssi (B), ja aortan virtausvastus (C) tutkimusryhmissä; ○=normotensiivinen lääkitsemätön kontrolli, ●=essentielli hypertensio, ■=primaari aldosteronismi.



4. POHDINTA

Hemodynamiikan mittauksissa saadut merkitsevät erot EH- ja PA-potilaiden välillä olivat PA-potilaiden korkeampi systolinen verenpaine, korkeampi radialis-tason pulssipaine sekä suurempi etenevän aallon amplitudi. Merkitsevä ero saatiin myös solunulkoisessa nestetasapainossa, jossa solunulkoisen nesteen määrä oli PA-ryhmällä vertailuryhmiä suurempi, kun taas EH-ryhmän ja normotensiivisten välillä eroa ei havaittu. PA-ryhmällä oli laboratorionkokeissa taudille tyypilliset biokemialliset löydökset eli EH- ja normotensiivistä ryhmää matalampi plasman kaliumin ja korkeampi natriumin pitoisuus. Normotensiivisten henkilöiden BMI oli hypertensiivisiä matalampi, mikä näkyy lisäksi korkeampana insuliiniherkkyytenä. PA-ryhmällä hypertension sekä antihypertensiivisen lääkityksen kesto oli EH-ryhmää pidempi. Toisaalta diagnostinen viive on hypertension diagnostiikassa usein merkittävä, joten taudin keston määrittäminen on epäluotettavaa.

PA:n prevalenssi on pitkään ollut kasvusuuntainen johtuen lisääntyneestä tietoisuudesta sekä tehostuneesta diagnostiikasta (3). Endocrine Society Clinical Practice Guideline on asettanut suhteellisen selkeät suositukset PA:n seulonnan kohderyhmistä (6). Toisaalta seulonta on työlästä, kohderyhmät käsittävät ison osan kaikista hypertensiopotilaista eikä seulonnan vaikutuksesta esimerkiksi kuolleisuuteen ole tutkimustietoa. Käytännössä potilaita ohjautuu seulottavaksi esimerkiksi hoitoresistentin hypertension ja hypokalemian perusteella. Toisaalta seulonta hypokalemian perusteella löytää nykytiedon valossa vain pienen osan potilaista (7) ja hoitoresistenteissa tapauksissa diagnostinen viive on yleensä pitkä. Vaikka hypertensiopotilaita ohjautuu yhä enemmän seulottavaksi, on diagnostiikka yhä varsin hankala toteuttaa. Osa lääkityksistä, kuten MR-salpaajat ja ehkäisytabletit, tulisi lopettaa jopa viikkoja ennen verikokeita, ja optimaaliset olosuhteet ja ajankohta aldosteronin määrittämiselle on varsin tarkkaan määriteltävä. Lähes kaikki verenpainelääkkeet vaikuttavat jonkun verran ARR-määrittämiseen, mutta niiden tauottaminen on usein mahdotonta potilasturvallisuuden varmistamiseksi. Lisäksi täydentäviin testeihin kuuluu osassa klinikoista esimerkiksi vuorokausivirtsankeräys, joka on potilaalle hankala toteuttaa. Puolieron määrittäminen AVS:lla on kallista, invasiivista ja teknisesti vaativaa, joten siihen päädyttäessä PA-diagnoosin tulisi olla mahdollisimman varma. (6)

Tässä tutkimuksessa pyrittiin laajalti selvittämään mahdollisia hemodynamiikan eroja vertaamalla PA- ja EH-potilaita sekä normotensiivisiä kontrolleja. Aineisto oli isompi verrattuna useimpiin

aikaisempiin PA:a käsitteleviin tutkimuksiin. Tutkimushenkilöt tulivat pääosin Pirkanmaalta, mutta myös eripuolilta Suomea, sillä PA:n AVS-diagnostiikka on Suomessa keskitetty Tampereen yliopistolliseen keskussairaalaan. Vertailuryhmien kaltaistus oli erityisesti PA- ja EH-ryhmien osalta hyvin onnistunut. Verenpainepotilaat olivat lääkittyjä, mutta kumpikaan ryhmistä ei keskimäärin ollut hoitotavoitteessa. Hoidon optimointi tehtiin vasta tutkimuksen jälkeen. Ryhmät oli kaltaistettu beetasalpausstatuksen suhteen, mikä on olennaista, koska beetasalpaajat alentavat verenpainetta sydämen minuuttitilavuutta pienentäen, kun taas muut verenpainelääkkeet vaikuttavat ääreisvastukseen. Hankaluuksia aiheuttaa PA:n diagnostiikan epävarmuus sekä kesken aineiston keräyksen muuttuneet laboratorioarvojen määrittäyskäytännöt, minkä takia viitearvot riippuvat diagnoosin ajankohdasta. Tutkimus oli siinä mielessä retrospektiivinen, että perustason PA-diagnoosi oli useimmille tehty jo ennen tutkimukseen rekrytointia. Toisaalta hemodynamiikan mittauksesta alkaa tutkimuksen prospektiivinen osa, sillä kaikkia tutkittavia seurataan kliinisesti.

Aikaisemmat PA:n hemodynamiikkaan keskittyvät tutkimukset ovat keskittyneet pääosin pulssiaallon etenemisnopeuden tutkimiseen. Useimmissa näistä tutkimuksista pulssiaallon etenemisnopeuden on havaittu olevan suurempi PA-potilailla viitaten lisääntyneeseen valtimoiden jäykkyyteen. (21,22) Tässä tutkimuksessa sen sijaan vastaavaa eroa ei havaittu, vaan ainoa hemodynamiikan ero havaittiin etenevän aallon amplitudissa. Löydöstä vahvistaa se, että PA-ryhmässä systolinen verenpaine oli tässä tutkimuksessa korkeampi, ja hypertension kesto pidempi EH-ryhmään verrattuna. Toisaalta lääkärin vastaanotolla tehdyissä verenpainemittauksissa systolisen verenpaineen tasossa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa viitaten mahdollisesti vähäisempään valkotakkiefektiin PA-potilailla. Tutkimusaineisto oli aikaisempiin tutkimuksiin verrattuna huomattavasti suurempi ja hemodynamiikkaa mitattiin laaja-alaisemmin. Etenkään impedanssikardiografiaa ei ole PA-potilaiden hemodynamiikan tutkimuksessa aiemmin juuri käytetty.

Ero solunulkoisen nesteen määrässä PA-, EH- ja normotensiivisen ryhmän välillä on loogisesti ymmärrettävissä, kun ymmärtää aldosteronin perinteiset epiteliaaliset vaikutukset munuaisten tubuluksissa. Aldosteronin vaikutuksesta natriumin takaisinotto alkuvirtsasta lisääntyy ja natriumin mukana liikkuu myös vesi osmoosin periaatteiden mukaisesti. (1,2). Tutkimuksessamme mittasimme solunulkoista nestettä ja muita hemodynamiikan suureita CircMon®-laitteella impedanssikardiografiaa käyttäen. Menetelmä on edullinen ja helppokäyttöinen, minkä takia se voisi sopia myös perusterveydenhuollossa käytettäväksi. (32) Tutkimusolosuhteissa impedanssikardiografian on aiemmin havaittu edistävän hoitotulosten saavuttamista verenpainetaudissa, kun sen antamat tiedot olivat terveyskeskuslääkäreiden käytettävissä

ohjaamassa antihypertensiivisen lääkityksen valintaa. (33) Voi siis pohtia, voisiko solunulkoisen nestetasapainon mittaamisesta impedanssikardiografiaa käyttäen olla apua myös PA:n seulomisessa lukuisien verenpainepotilaiden joukosta helposti ja kustannustehokkaasti.

PA ja sen vaikutukset hemodynamiikkaan ja muuhun terveyteen vaativat lisää laadukkaita tutkimuksia, jotta tunnettaisiin paremmin PA:n ja sen diagnostiikan merkitys. Diagnostiikka on toistaiseksi melko tehotonta ja kallista, joten erityisesti diagnostiikan parantamiseksi tarvittaisiin lisätutkimusta, etenkin kun kyse on hoidettavissa tai jopa parannettavissa olevasta sairaudesta.

LÄHTEET

1. Connell J, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 2005;186:1.
2. Adler G, Williams G. Aldosterone, villain or protector?. *Hypertension* 2007;50:31.
3. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central European region. *J Hum Hypertens* 2003;17:349.
4. Calhoun D. Is there a an unrecognized epidemic of primary aldosteronism?. *Hypertension* 2007;50:447.
5. Piaditis G, Markou A, Papanastasiou L, et al. A review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension. *Eur J Endocrinol* 2015;172:191.
6. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1889-916.
7. Mulatero P, Stowasser M, Loh K, et al. Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1045-50.
8. Mulatero P, Monticone S, Bertello C., et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4826.
9. Milliez P, Girerd X, Plouin P, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1243-8.
10. Wu V, Wang S, Chang C, et al. Long term outcome of Aldosteronism after target treatments. *Sci rep* 2016;2:6
11. Somloova Z, Widimsky J, Rosa J, et al. The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 2010;24:625.
12. Zelinka T, Strauch B, Pecan L, et al. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens* 2004;18:107.
13. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension* 2016;67:693-700.
14. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23:645
15. Grillo A, Bernandi S, Rebellato A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring-derived short-term blood pressure variability in primary aldosteronism. *J Clin Hypertens* 2015;17:603.
16. Mansoor G, White W. Circadian blood pressure variation in hypertensive patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 1998;31:843.
17. Zelinka T, Widimsky J. Twenty-four hour blood pressure profile in subjects with different types of primary aldosteronism. *Physiol Res* 2001;50:51.

18. Ceruti M, Petramala L, Cotesta D, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in secondary arterial hypertension due to adrenal disease. *J Clin Hypertens* 2006;8:642.
19. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007;3:50
20. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, et al. Pulse-Wave Analysis: Clinical Evaluation of a Noninvasive, Widely Applicable Method for Assessing Endothelial Function. *Arter Tromb Vasc Biol* 2002;22:147-52.
21. Bernini G, Galetta F, Franzoni F, et al. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 2008;26:2399.
22. Rosa J, Somloova Z, Petrak O, et al. Periferal arterial stiffness in primary aldosteronism. *Physiol Res* 2012;61:461.
23. Park S, Kim J, Shim C, et al. The influence of serum aldosterone and aldosterone-renin ratio on pulse wave velocity in hypertensive patients. *J Hypertens* 2007;25:1279.
24. Stehr C, Mellado R, Ocaranza M, et al. Increased level of oxidative stress, subclinical inflammation and myocardial fibrosis markers in primary aldosteronism patients. *J Hypertens* 2010;28:2120.
25. Somloova Z, Petrak O, Rosa J, et al. Inflammatory markers in primary aldosteronism. *Physiological Research* 2016;65:229-37.
26. Veglio F, Molino P, Cat Genova G, et al. Impaired baroreflex function and arterial compliance in primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 1999;13:29.
27. Su M, Wu V, Yu H, et al. Contrast-enhanced MRI index of diffuse myocardial fibrosis is increased in primary aldosteronism. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:1349.
28. Mueisan M, Salvetti M, Paini A, et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2008;52:529.
29. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, et al. Long-Term Control of Arterial Hypertension and Regression of Left Ventricular Hypertrophy With Treatment of Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2013;62:62-9.
30. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10.
31. Inker L, Schmid C, Tighiouart H, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:2060.
32. Koobi T. Non-invasive cardiac output determination: state of the art. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1999;12:9-13.
33. Smith RD, Levy P, Ferrario CM, et al. Value of Noninvasive Hemodynamics to Achieve Blood Pressure Control in Hypertensive Subjects. *Hypertension* 2006;47:771-7.